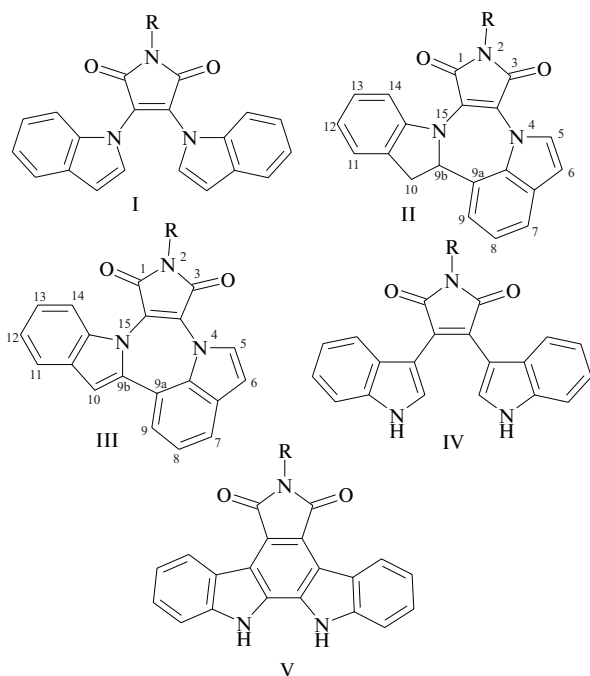


ВВЕДЕНИЕ ФАРМАКОФОРНЫХ ГРУПП В БИС(ИНДОЛ-1-ИЛ) МАЛЕИМИДЫ И 6Н-ПИРРОЛО[3,4:2,3][1,4]ДИАЗЕПИНОИНДОЛО-[6,7,1-hi]8,10(7Н,9Н)-ДИОНЫ

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва

В статье описан синтез бис(индол-1-ил)малеимидов и поликонденсированных диазепинов[1,4], содержащих различные функциональные группы, которые являются аналогами биологически активных индоло[2,3а]карбозолов. Фармакофорные заместители были введены в молекулы бис(индол-1-ил)малеимидов и диазепинов[1,4] используя реакции электрофильного замещения. Или использовали исходные соединения, содержащие такие фармакофорные группы.

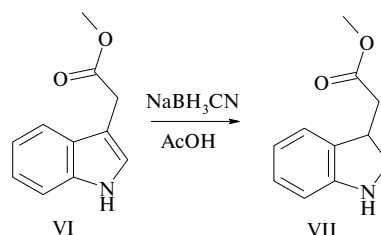
Ранее мы описали синтез бис(индол-1-ил)малеимидов (I), которые образовывали под действием протонных кислот диазепины[1,4] (II), содержащие в своем составе анелированные индольное, индолиновое и малеимидное ядра [1]. Диазепины II легко дегидрируются, образуя 6Н-пирроло[3,4:2,3][1,4]диазепино[6,7,1-hi]индол-8,10 (7Н,9Н)-дионы (III). I являются изомерами бис(индол-3-ил)малеимидов (IV), некоторые из них обладают высокой биологической активностью (ингибирование протеинкиназы С и/или топоизомеразы I). Дионы III являются аналогами индоло[2,3-а]карбозолов (V), которые используют в качестве исходных соединений для получения различных веществ с высокой биологической активностью. Целью нашей работы был поиск способов введения различных фармакофорных заместителей или их предшественников в бис(индол-1-ил)малеимиды I и индолодиазепины [1,4] II, III.



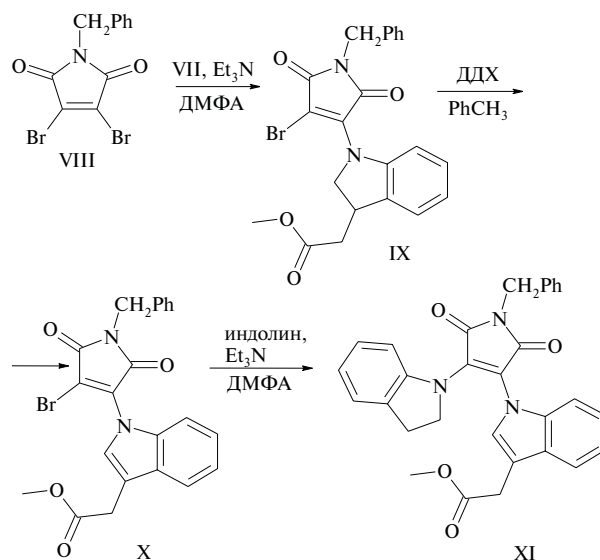
Введение фармакофорных групп в исходные соединения для синтеза бис(индол-1-ил)малеимидов и

поликонденсированных диазепинов[1,4], содержащих фармакофорные фрагменты.

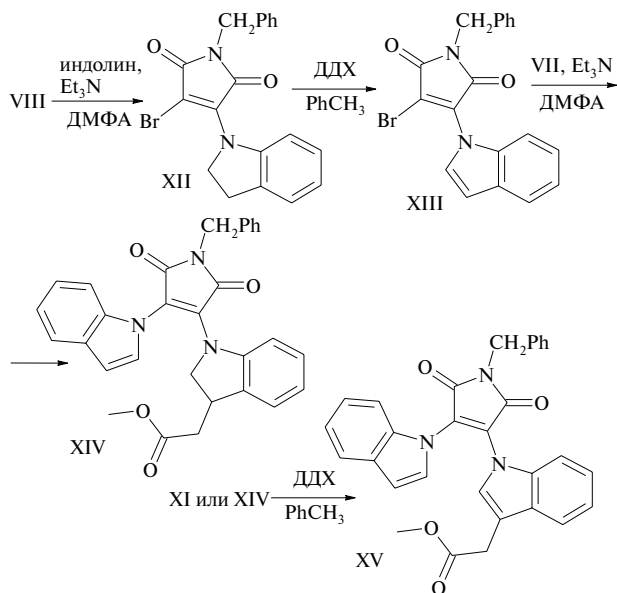
Метилвый эфир (2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусной кислоты (VII) [2] был получен восстановлением метилового эфира индол-3-илуксусной кислоты (VI) под действием NaBH_3CN в ледяной уксусной кислоте с выходом 70%.



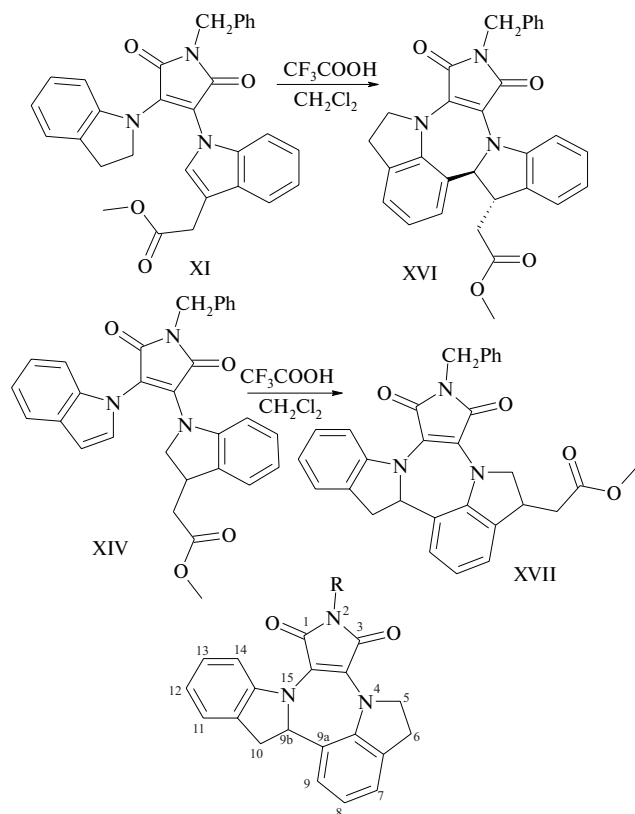
Конденсацией VII с 1-бензил-3,4-диброммалеимидом (VIII) в ДМФА в присутствии Et_3N был получен метилвый эфир IX с выходом 72%. Индолиновый фрагмент соединения IX был дегидрирован 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (ДДХ) в толуоле, что привело к соединению X с выходом 70%. Далее конденсацией X с индолином в ДМФА в присутствии Et_3N был получен метилвый эфир XI с выходом 70%.



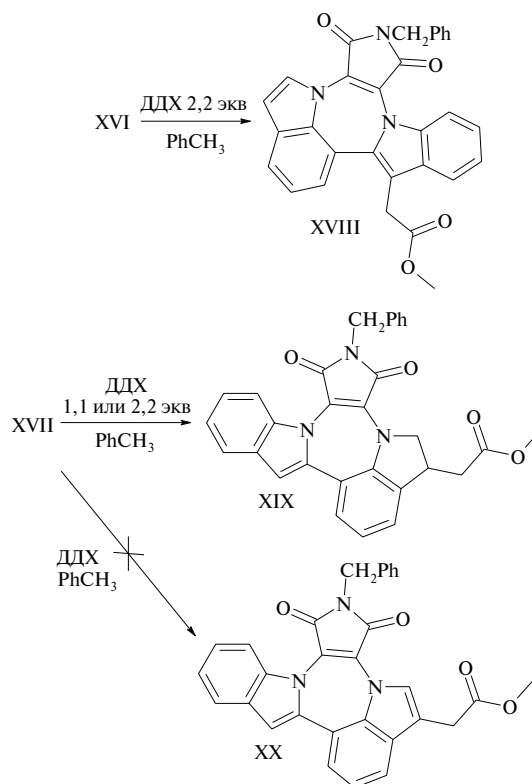
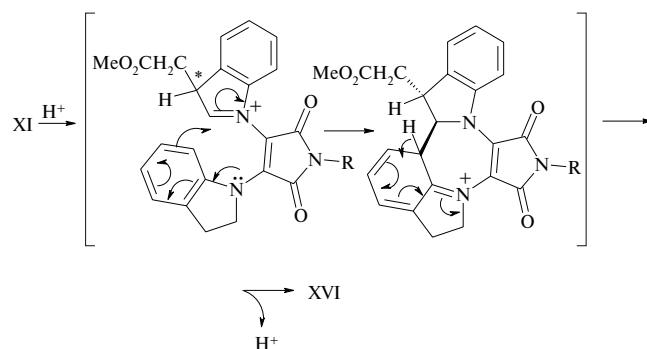
Взаимодействие 1-бензил-3-бром-4-(индол-1-ил)-малеимида XIII с VII в ДМФА в присутствии Et₃N давало с выходом 70% метиловый эфир XIV, изомерный метилому эфиру XI. Полностью ароматизированное бисиндольное производное XV было получено дегидрированием XI или XIV с помощью ДДХ в кипящем толуоле с выходом 70%.



Изомерные соединения XI и XIV циклизовались в присутствии CF₃COOH в CH₂Cl₂, образуя диазепины [1,4], в состав которых входят два индолиновых фрагмента и малеимидный цикл (соединения XVI и XVII, соответственно).



Соединения XVI и XVII имеют по два асимметрических атома: C10 и C9b в соединении XVI, C6 и C9b в соединении XVII. Интересно отметить, что в ЯМР спектре соединения XVII наблюдалось два набора сигналов, что характерно для смеси двух рацемических диастереомеров. В спектре же соединения XVI — только один набор сигналов. Это позволяет предположить, что XVI образуется в виде одного диастереомера. При протонировании индольного фрагмента молекулы XI в положении 3 возникает асимметрический центр в положении 3 индолинового кольца. Замыкание семичленного цикла приводит к образованию второго асимметрического атома во втором индолиновом кольце. Естественно предположить, что образование *транс*-продукта является предпочтительным.



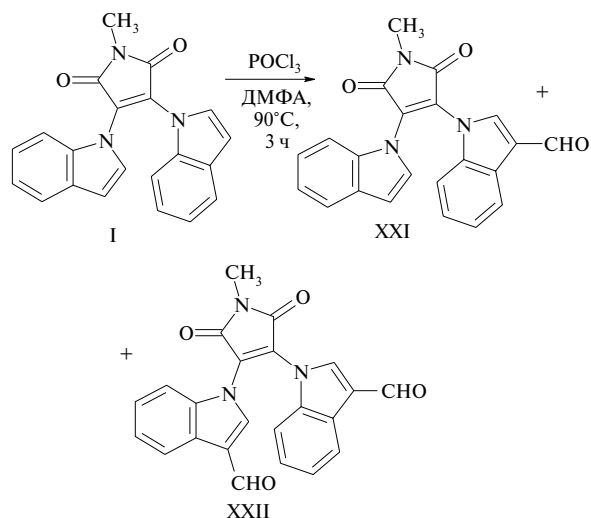
Дииндолинодиазепин XVI был дегидрирован ДДХ (2,2 эквивалента) в кипящем толуоле, что привело к дииндолодиазепину XVIII. Дегидрирование дииндолодиазепина XVII (изомерного соединения XVI) ДДХ привело к индолоиндолинодиазепину XIX. Интересно отметить, что при использовании избытка ДДХ, дегидрирования второго индолинового фрагмента с

образованием XX не наблюдалось даже после кипячения в толуоле в течение 6 ч.

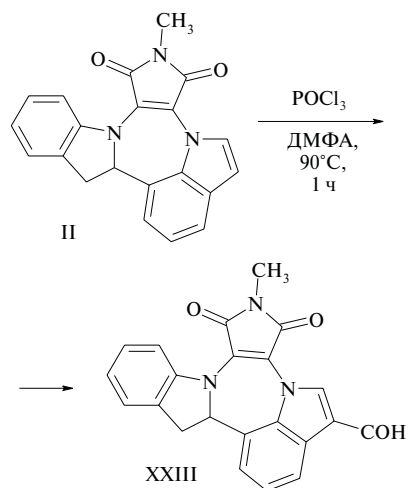
Введение фармакофорной группы или ее предшественника в уже готовую поликонденсированную систему.

Второй подход к синтезу бис(индол-1-ил)малеимидов и diazepинов с анелированными индольными и малеимидным циклом основан на введении фармакофорных групп или их предшественников в уже готовые молекулы этих соединений. В качестве исходных были использованы бис(индол-1-ил)малеимид I и diazepины [1,4] II и III ($R = \text{CH}_3$).

Формилирование соединения I в ДМФА в присутствии POCl_3 привело к смеси моно-XXI и диальдегидов XXII, полученная смесь была разделена хроматографически и были получены XXI (70%) и XXII (12%).



Формилирование соединения II в аналогичных условиях привело к соединению XXIII с выходом 70%.



Экспериментальная часть

ЯМР спектры были зарегистрированы на приборе Varian VXR-400 при частотах 400 МГц (^1H ЯМР) и 100,6 (^{13}C ЯМР) с использованием сигнала растворителя [ДМСО- d_6 , CDCl_3 или $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] в качестве внутреннего стандарта.

Аналитическая ТСХ была проведена на пластинках Kieselgel F₂₉₄ (Merck), колоночная хроматография на силикагеле Kieselgel 60 (Merck). Температуры плавления были определены на приборе Buchi SMP-20 и не исправлены. Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе MAT 8430 Finigan с системой обработки данных SS-300 (электронный удар, 70 эВ, прямое введение, температура источника ионов 250 °С). Масс-спектры электронного удара были зарегистрированы на приборе SAQ 710 Finigan (70 эВ, прямое введение, температура источника ионов 150 °С).

Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. 3,4-Диброммалеимид [3], 1-метил- и 1-бензил-3,4-диброммалеимиды [1] были получены по ранее описанным методам.

Метилловый эфир 1-[4-бром-2,5-диоксо-1H-пиррол-3-ил]-1H-2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусной кислоты (IX). К раствору метилового эфира (2,3-дигидроиндол-3-ил)уксусной кислоты VII 2 г (10,5 ммоль) и 1-бензил-диброммалеимида VIII 2,29 г (8 ммоль) в 5 мл ДМФА VIII приливают 2 мл (14,2 ммоль) Et_3N . Реакционную массу перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Затем разбавляют 50 мл EtOAc , промывают 1–2 М раствором HCl ($2 \times 50\text{мл}$), водным раствором NaHCO_3 ($2 \times 50\text{мл}$), насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушат и упаривают. Получают соединение IX в виде масла оранжево-красного цвета, которое кристаллизуют из этанола. Выход 2,58 г (72%), т. пл. 62–63 °С.

R_f 0,15 (*n*-гептан - EtOAc , 6:1).

ПМР-спектр (ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2,67 (дд, 1H, J 9,03 Гц, 16,6 Гц), 2,86 (дд, 1H, J 5,19 Гц, 18,84 Гц), 3,69–3,76 (м, 1H), 4,09 (дд, 1H, J 6,35 Гц, 10,99 Гц), 4,50 (дд, 1H, J 8,55 Гц, 10,80 Гц), 4,64 (с, 2H), 6,99 (т, 2H, J 7,82 Гц), 7,18 (т, 2H, J 7,76 Гц), 7,26–7,36 (м, 5H).

^{13}C ЯМР-спектр (ДМСО- d_6) δ , м.д.: 37,2, 37,3, 41,3, 51,5, 59,2, 89,5, 116,2, 123,1, 124,0, 126,7, 127,3, 127,4, 128,4, 134,9, 136,6, 141,8, 141,7, 165,3, (C=O), 116,1 (C=O), 171,9 (COOMe).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 456 (100), 380 (60).

Метилловый эфир 1-[4-бромо-2,5-диоксо-1-бензил-1H-пиррол-3-ил](1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (X). В 50 мл толуола растворяют 2,58 г (5,8 ммоль) IX, 1,52 г (6,70 ммоль) ДДХ и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и выливают в 200 мл насыщенного раствора NaHSO_3 , и перемешивают в течение 20 мин, органический слой отделяют, водную фракцию повторно экстрагируют 50 мл EtOAc . Органические фракции объединяют насыщенным раствором NaHCO_3 ($2 \times 50\text{мл}$), насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушат и упаривают. Получают соединение X в виде масла оранжевого цвета, 1,85 г (72%), т. пл. 63–64 °С.

R_f 0,13 (*n*-гептан – EtOAc , 6:1).

ПМР-спектр (ДМСО- d_6) δ , м.д.: 67 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 7,25 (т, 1H, J 7,50 Гц), 7,28–7,32 (м,

2Н), 7,35-7,42 (м, 5Н, Ph), 7,49 (д, 1Н, J 7,87 Гц), 7,58 (с, 1Н, индол Н2), 7,62 (д, 1Н, J 7,63 Гц).

¹³С ЯМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 29,9, 41,8, 51,6, 111,1, 113,0, 114,0, 119,2, 121,7, 122,8, 126,4, 127,4, 127,4 (2С), 128,7, 134,3, 136,0, 138,3, 164,9 (С=О), 165,3 (С=О), 171,0 (СООМе).

Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %), 454 (83), 395 (100).

Метилловый эфир 1-[4-(2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-2,5-дигидро-2,5-диоксо-1-бензил-1Н-пиррол-3-ил](1Н-индол-3-ил)уксусной кислоты (XI). К раствору 0,36 г (8,1 ммоль) X и 0,2 мл (0,9 ммоль) индолина в 10 мл ДМФА прибавляют 0,2 мл (1,4 ммоль) Et₃N. Реакционную массу перемешивают в течение 24 ч. Далее разбавляют 30 мл EtOAc, промывают 1 – 2 М раствором HCl (2 × 30 мл), водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушат и упаривают. Продукт очищают методом колоночной хроматографии в системе (*n*-гептан – (CH₃)₂CO, 10:1). Получают соединение XI в виде кристаллического порошка оранжево-красного цвета, 0,26 г (70%), т. пл. 63 – 65 °С.

*R*_f 0,40 (*n*-гептан – EtOAc, 3:1).

ПМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 3,06 (2Н, т, J 7,87 Гц), 3,61 (3Н, с), 3,77 (2Н, с), 4,23 (2Н, т, J 7,87 Гц), 4,72 (2Н, с), 6,10 (1Н, д, J 7,86 Гц), 6,48 (1Н, т, J 7,76 Гц), 6,64 (1Н, т, J 7,41 Гц), 6,91 – 7,03 (3Н, м), 7,18 (1Н, д, J 7,38 Гц), 7,29 (1Н, м), 7,36 – 7,42 (6Н, м).

¹³С ЯМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 28,8, 30,2, 40,8, 51,6, 52,6, 107,2, 110,4, 111,0, 112,2, 118,7, 120,0, 122,1, 122,6, 124,2, 126,0, 127,0, 127,2, 127,4, 127,5, 128,5, 131,9, 132,9, 136,8, 136,9, 142,3, 165,9 (С=О), 167,2 (С=О), 171,5 (СООМе).

Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %), 491 (100), 344 (80).

Метилловый эфир [1-бензил-4-индол-1-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил]-1Н-индол-3-ил]уксусной кислоты (XV). В 10 мл толуола растворяют 50 XI мг (0,1 ммоль), 45 мг (0,2 ммоль) ДДХ и смесь кипятят в течение 1 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл насыщенного раствора NaHSO₃ и перемешивают в течение 20 мин, после чего органическую часть отделяют, водную повторно экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл). Органические фракции объединяют и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 15 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушат и упаривают. Продукт очищают методом колоночной хроматографии в системе (*n*-гептан – EtOAc, 4,5:1). Получают соединение XV в виде оранжево-красного масла 35 мг (70%).

*R*_f 0,39 (*n*-гептан – EtOAc, 3:1).

ПМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 3,65 (с, 3Н), 3,87 (с, 2Н), 4,83 (с, 2Н), 6,55 (д, 1Н, J 8,24 Гц), 6,62 (д, 1Н, J 8,42 Гц), 6,69 – 6,74 (м, 2Н), 6,77 (д, 1Н, J 3,48 Гц), 6,91 (тт, 2Н, J 7,04), 7,32 (д, 1Н, J 7,33 Гц), 7,37 – 7,41 (м, 3Н), 7,46 (д, 1Н, J 3,48 Гц), 7,68 (с, 1Н).

¹³С ЯМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 30,1, 41,4, 51,8, 106,7, 111,0, 111,1, 113,1, 119,2, 120,7, 121,4, 121,5, 122,7, 122,8, 126,4, 127,6, 127,7 (2С), 128,0, 128,1, 128,2, 128,6 (2С), 135,1, 135,2, 136,4, 166,4 (2С, С=О), 171,3 (СООМе).

Масс-спектр высокого разрешения *m/z* (*I*_{отн.}, %), рассчитано для C₃₀H₂₃N₃O₄, найдено 489,1688; 489,1698 (100) [M⁺], 430 (45) [M⁺-COOMe], 416 (20) [M⁺-CH₂COOMe], 338 (10) [M⁺-COOMe-C₇H₇].

Метилловый эфир 1-[2,5-дигидро-4-(1Н-индол-1-ил)-2,5-диоксо-1-бензил-1Н-пиррол-3-ил]2,3-дигидро(1Н-индол-3-ил)уксусной кислоты (XIV). В 5 мл ДМФА растворяют 0,33 г 1 ммоль XIII и 0,23 мл (1,2 ммоль) VII и прибавляют 0,2 мл (1,61 ммоль) Et₃N. Реакционную массу перемешивают в течение суток при комнатной температуре, затем разбавляют 50 мл EtOAc, промывают 1 – 2 М раствором HCl (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl, сушат и упаривают. Получают соединение XIV в виде масла оранжево-красного цвета 0,3 г (70%).

*R*_f 0,41 (*n*-гептан – EtOAc, 3:1).

ПМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 2,72 (дд, 1Н, J 9,34 Гц, 16,84 Гц), 2,85 (дд, 1Н, J 5,30 Гц, 16,66 Гц), 3,68 (с, 3Н), 3,73 (м, 1Н), 4,14 (дд, 1Н, J 5,96 Гц, 11,25 Гц), 4,59 (дд, 1Н, J 9,20 Гц, 11,16 Гц), 4,74 (с, 2Н), 5,93 (д, 1Н, J 6,06 Гц), 6,46 (т, 1Н, J 7,73 Гц), 6,61 (д, 1Н, J 3,35 Гц), 6,65 (т, 1Н, J 7,41 Гц), 6,95 – 6,99 (м, 2Н), 7,06 (д, 1Н, J 7,33 Гц), 7,26 (д, 1Н, J 7,42 Гц), 7,31 (д, 1Н, J 6,81 Гц), 7,36 – 7,43 (м, 5Н), 7,47 (д, 1Н, J 6,15 Гц).

¹³С ЯМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 37,1, 37,7, 40,9, 51,5, 104,3, 107,4, 111,3, 111,9, 120,27, 120,33, 121,9, 122,7, 123,7, 126,6, 127,4 (2С), 127,6 (2С), 128,5 (2С), 128,6, 132,4, 134,1, 136,5, 136,8, 142,1, 166,2 (С=О), 167,2 (С=О), 171,9 (СООМе).

Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %), 491 (100), 344 (50).

Метилловый эфир [2-бензил-1,3-диоксо-2,3,5,6,9б,10-гексагидро-1Н-индоло[1',7':4,5,6]пирроло[3',4':2,3][1,4]-диазепино[1,7-а]индол-10-ил]уксусной кислоты (XVI). В 20 мл CH₂Cl₂ растворяют 165 мг (0,37 ммоль) XI, прибавляют 0,33 мл (3,7 ммоль) CF₃COOH, перемешивают при комнатной температуре трое суток, затем реакционную массу выливают в 50 мл EtOAc. Промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушат и упаривают. Продукт очищают методом колоночной хроматографии в системе (*n*-гептан – EtOAc, 6:1) получают 100 мг (60%) XVI в виде масла темно-фиолетового цвета.

*R*_f 0,53 (*n*-гептан – EtOAc, 3:1).

ПМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 2,71 (м, 2Н), 3,07 – 3,17 (м, 2Н), 3,60 (с, 3Н), 4,26 – 4,34 (м, 2Н), 4,58 – 4,69 (м, 4Н), 6,51 (т, 1Н, J 7,69 Гц), 6,68 (т, 1Н, J 7,37 Гц), 6,88 (т, 1Н, J 7,69 Гц), 7,02 (т, 1Н, J 7,54 Гц), 7,18 – 7,23 (м, 2Н), 7,30 (д, 1Н, J 8,10 Гц), 7,34 – 7,39 (м, 5Н).

¹³С ЯМР-спектр (ДМСО-d₆) δ, м. д.: 27,7, 38,5, 40,4, 50,5, 51,5, 68,3, 109,1, 112,2 (ч), 118,7, 121,5, 124,58, 124,6, 124,8, 127,3, 127,4, 127,8, 127,9, 128,6, 129,3, 129,5, 133,4, 137,2, 143,5, 144,6, 164,8 (С=О), 165,7 (С=О), 171,7 (СООМе).

Масс-спектр высокого разрешения *m/z* (*I*_{отн.}, %), рассчитано для C₃₀H₂₅N₃O₄ 491,1845 найдено 491,1839

(100) [M⁺], 432 (5)[M⁺-COOMe], 418 (20)[M⁺-CH₂CO-OMe].

Метилловый эфир [2-бензил-1,3-диоксо-2,3,5,6,9b,10-гексагидро-1H-индоло[1',7':4,5,6]пирроло[3',4':2,3]-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-6-ил]уксусной кислоты (XVII). В 30 мл CH₂Cl₂ растворяют 265 мг (0,59 ммоль) XVI, прибавляют 0,5 мл (5,7 моль) CF₃COOH, перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакционную массу выливают в 50 мл EtOAc. Промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушат и упаривают. Продукт очищают методом колоночной хроматографии в системе (*n*-гептан – EtOAc, 6:1). Получают 250 мг (80%) XVII в виде масла темно-фиолетового цвета *R_f* 0,48 (*n*-гептан – EtOAc, 3:1). В ЯРМ-спектре наблюдается два набора сигналов, что соответствует смеси двух диастереомеров.

Масс-спектр высокого разрешения *m/z* (*I*_{отн.}, %), рассчитано для C₃₀H₂₅N₃O₄ 491,1845 найдено 491,1836 [M⁺].

Метилловый эфир (2-бензил-1,3-диокси-2,3-дигидро-1H-индоло[1',7':4,5,6]пиррол[3',4':2,3][1,4]дiazеино[1,7-а]индол-10-ил]уксусной кислоты (XVIII). В 30 мл толуола растворяют 200 мг (0,4 ммоль) XVI и 180 мг (0,8 ммоль) ДДХ. Затем смесь кипятят 3 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выливают в 50 мл насыщенного раствора NaHSO₃ и перемешивают до комнатной температуры, выливают в 50 мл насыщенного раствора NaHSO₃ и перемешивают в течение 20 мин, органическую часть отделяют, водную фракцию повторно экстрагируют 30 мл EtOAc. Органические фракции объединяют и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 50 мл), насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушат и упаривают. Продукт очищают методом колоночной хроматографии в системе (*n*-гептан – EtOAc, 4,5:1). Получают 150 мг (75%) XVIII в виде масла оранжево-красного цвета.

R_f 0,36 (*n*-гептан – EtOAc, 3:1).

ПМР-спектр (DMCO-d₆) δ, м.д.: 3,67 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,83 (д, 1H, J 3,6 Гц), 7,17 (т, 1H, J 7,83 Гц), 7,24 (т, 1H, J 8,04 Гц), 7,28 – 7,32 (м, 2H), 7,33 – 7,41 (м, 5H), 7,49 (д, 1H, J 8,28 Гц), 7,57 – 7,61 (м, 2H), 8,08 (д, 1H, J 3,57 Гц).

¹³C ЯМР-спектр (DMCO-d₆) δ, м.д.: 31,0, 41,2, 52,2, 108,6, 113,9, 114,1, 116,6, 118,0, 119,1, 121,4, 121,9, 123,1, 123,2, 124,2, 127,35 (2C), 127,4, 128,4, 128,5 (2C), 130,7, 130,8, 132,8, 136,1, 136,5, 136,8, 164,1 (C=O), 165,7 (C=O), 171,2 (COOMe).

Масс-спектр высокого разрешения *m/z* (*I*_{отн.}, %), рассчитано для C₃₀H₂₁N₃O₄ 487,1532; найдено 491,1539 (100) [M⁺], 428 (50)[M⁺-COOMe], 369 (10)[M⁺-C₇H₇].

Метилловый эфир (2-бензил-1,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-индоло[1',7':4,5,6]пирроло[3',4':2,3][1,4]дiazеино[1,7-а]индол-6-ил]уксусной кислоты (XIX). Получено из XVII по методу, описанному для соединения XVIII. После очистки методом колоночной хро-

матографии в системе (*n*-гептан – EtOAc, 4,5:1) получают 75 мг (75%) XIX в виде оранжево-красного масла.

R_f 0,64 (*n*-гептан – EtOAc, 6:1).

ПМР-спектр (DMCO-d₆) δ, м.д.: 2,65 (дд, 1H, J 9,28 Гц, 17,02 Гц), 2,87 (дд, 1H, J 5,15 Гц, 16,82 Гц), 3,64 (м, 4H, индольный фрагмент C6-H и синглет OCH₃), 4,11 (дд, 1H, J 6,10 Гц, 12,21 Гц), 4,55 (дд, 1H, J 9,46 Гц, 12,14 Гц), 4,66 (с, 2H), 6,90 (с, 1H, C10-H), 6,94 (т, 1H, J 7,63 Гц), 7,01 (т, 1H, J 7,02 Гц), 7,07 (т, 1H, J 7,86 Гц), 7,13 (д, 1H, J 7,39 Гц), 7,22 (д, 1H, J 8,06 Гц), 7,28 – 7,31 (м, 1H), 7,33 – 7,38 (м, 4H), 7,44 (д, 1H, J 7,86 Гц), 7,61 (д, 1H, J 7,63 Гц).

¹³C ЯМР-спектр (DMCO-d₆) δ, м.д.: 30,6, 35,8, 38,4, 51,6, 54,5, 109,0, 110,7 (ч), 113,9, 116,9 (ч), 120,3, 121,2, 123,1, 123,9, 124,4, 127,0, 127,3 (2C), 127,4, 128,5 (2C), 129,6 (ч), 134,9 (ч), 135,0 (ч), 135,7 (ч), 136,9 (ч), 137,0 (ч), 144,2 (ч), 164,0 (C=O), 164,5 (C=O), 171,9 (COOMe).

Масс-спектр высокого разрешения *m/z* (*I*_{отн.}, %), рассчитано для C₃₀H₂₃N₃O₄ 487,1688; найдено 489,1695 (100) [M⁺], 369 (10)[M⁺-C₇H₇].

2,5-Дигидро-2,5-диоксо-3-(3-формилиндол-1-ил)-4-(индол-1-ил)-1-метил-1H-пиррол (XXI) и 2,5-дигидро-2,5-диоксо-3,4-бис-(3-формилиндол-1-ил)-1-метилпиррол-2,5-дион (XXII). В 10 мл DMFA растворяют 250 мг (0,73 ммоль) I, охлаждают до 0 °С и при непрерывном перемешивании прибавляют 0,4 мл (4,27 ммоль) POCl₃. Через 10 мин охлаждение снимают и реакционную массу нагревают до 80 °С, перемешивают 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 20 мл EtOAc. Образовавшуюся суспензию нейтрализуют, выливая в 50 мл насыщенного раствора Na₂CO₃, затем органический слой отделяют. Водную часть экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Экстракты объединяют и промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 20 мл), сушат и упаривают. Получают оранжево-красный аморфный порошок. После разделения методом колоночной хроматографии в системе (*n*-гептан – EtOAc, 2:1) получают следующие индивидуальные соединения:

Соединение XXI: после перекристаллизации из этанола получают 170 мг (70%) в виде оранжевого кристаллического порошка, т. пл. 262 – 264 °С.

R_f 0,30 (*n*-гептан – EtOAc, 2:1).

ПМР-спектр (DMCO-d₆) δ, м.д.: 3,16 (с, 3H, NCH₃), 6,68 (д, 2H, J 8,28 Гц), 6,84 (д, 1H, J 3,58 Гц), 6,88 (т, 1H, J 7,32 Гц), 6,93 (т, 1H, J 7,83 Гц), 7,09 (т, 1H, J 7,83 Гц), 7,47 (д, 1H, J 7,69 Гц), 7,68 (д, 1H, J 3,48 Гц), 8,01 (д, 1H, J 7,83 Гц), 8,57 (с, 1H), 10,13 (с, 1H, CHO).

¹³C ЯМР-спектр (DMCO-d₆) δ, м.д.: 24,35 (CH₃), 107,68, 110,88, 111,21, 120,50, 120,79, 121,01, 121,18, 122,01, 122,88, 123,75, 123,92, 124,45, 126,42, 127,84, 128,62, 134,84, 136,32, 139,60, 166,16 (C=O), 166,28 (C=O), 186,29 (CHO). C₂₂H₁₅N₃O₃.

Соединение XXII: после перекристаллизации из этанола получают желтый кристаллический порошок, 30 мг (12%). Т. пл. 197 – 199 °С.

R_f 0,28 (*n*-гептан – EtOAc, 2:1).

ПМР-спектр (ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3,20 (с, 3H, NCH₃), 6,78 (д, 2H, J 8,32 Гц), 6,92 (т, 2H, J 7,23 Гц), 7,11 (т, 2H, J 7,33 Гц), 8,01 (д, 1H, J 7,77 Гц), 8,61 (с, 3H), 10,15 (с, 2H, -CHO).

¹³C ЯМР-спектр (ДМСО- d_6) δ , м.д.: 24,51 (CH₃), 111,19, 121,25, 121,38, 124,08, 124,12, 124,73, 136,03, 139,39, 165,76 (C = O), 186,53 (CHO). C₂₃H₁₅N₃O₄.

2-Метил-1,3-диоксо-1,3,9b,10-тетрагидро-1H-индоло[1',7':4,5,6]пиррол[3',4':2,3][1,4]диазепино[1,7-а]-индол-6-карбальдегид (XXIII). В 20 мл ДМФА растворяют 200 мг (0,58 ммоль) II, охлаждают до 0 °С и при непрерывном перемешивании прибавляют 0,3 мл (3,21 ммоль) POCl₃. Через 10 мин охлаждение снимают и реакционную массу нагревают до 80 °С, перемешивают 2 ч. Охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 40 мл EtOAc. Образовавшуюся суспензию нейтрализуют, выливают в 60 мл насыщенного раствора Na₂CO₃, затем органический слой отделяют. Оставшуюся водную часть экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Экстракты объединяют и промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 20 мл), сушат и упаривают. Получают малиновый аморфный порошок. После очистки методом колоночной хроматографии в системе (*n*-геп-

тан – EtOAc, 2:1) получают 130 мг (31%) XXIV в виде малинового кристаллического порошка, т. пл. > 300 °С.

R_f 0,37 (*n*-гептан – EtOAc, 2:1).

ПМР-спектр (ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3,03 (с, 3H), 3,82 (дд, 1H, J 17,11 Гц, 9,3 Гц), 3,92 (дд, 1H, J 18,32 Гц, 3,62 Гц), 5,47 (дд, 1H, J 4,79 Гц, 4,13 Гц), 6,88 (т, 1H, J 6,26 Гц), 7,00 (д, 1H, J 7,01 Гц), 7,07 (т, 1H, J 7,07 Гц), 7,30 (д, 1H, J 6,19 Гц), 7,39 (т, 1H, J 7,67 Гц), 7,50 (д, 1H, J 7,50 Гц), 8,21 (д, 1H, J 7,37 Гц), 9,24 (с, 1H), 10,17 (с, 1H).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 369 (100), 284 (29).

ЛИТЕРАТУРА

1. S. A. Lakatosh, Y. N. Luzikov, M. N. Preobrazhenskaya, *Organic Biomolecular Chem.*, **1**, 826 – 833 (2003).
2. A. M. Korolev, L. N. Lysenkova, M. N. Preobrazhenskaya, *1-Acetyl-3-Chloromethylindoline as a Synton for the synthesis of various Polyfunctional and Polycondensed Indole-Derived Compounds.*, XX-th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, August 18 – 21, Book of abstract, Stockholm, Sweden (2002).
3. G. L. Ciamician, P. Silber, *Chem. Ber.*, **17**, 353 – 357 (1884).

Поступила 05.04.05

INTRODUCTION OF PHARMACOPHORE GROUPS INTO BIS(INDOL-1-YL)MALEIMIDES AND 6H-PYRROLO[3,4:2,3][1,4]DIAZEPINO[6,7,1-hi]INDOLE-8,10(7H,9H)-DIONES

S. A. Lakatosh, A. Yu. Simonov, Yu. N. Luzikov, and M. N. Preobrazhenskaya

Gauze Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 119021 Russia

The synthesis of bis(indol-1-yl)maleimides and polycondensed diazepines[1,4], which contain various functional groups and are the analogs of biologically active indolo[2,3-*a*]carbazoles, is described. Functional groups were introduced directly into diazepine and bis-indolylmaleimide molecules via electrophilic substitution reactions using precursors containing such functional groups.